

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 03 November 2000 (03.11.00)	
International application No. PCT/EP00/01574	Applicant's or agent's file reference PD-6386
International filing date (day/month/year) 25 February 2000 (25.02.00)	Priority date (day/month/year) 30 March 1999 (30.03.99)
Applicant BARTH, Hubert et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

20 September 2000 (20.09.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:
2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Juan Cruz Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

TENT COOPERATION TREA. /

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MANSMANN, Ivo
Gödecke GmbH
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 27 juillet 2001 (27.07.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PD-6386	
International application No. PCT/EP00/01574	International filing date (day/month/year) 25 février 2000 (25.02.00)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant

 ☐ the inventor

 ☐ the agent

 ☐ the common representative

Name and Address

GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT
Salzufer 16
D-10587 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person

 ☐ the name

 ☐ the address

 ☐ the nationality

 ☐ the residence

Name and Address

GÖDECKE GMBH
Pfizerstrasse 1
76139 Karlsruhe
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Ting Zhao

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

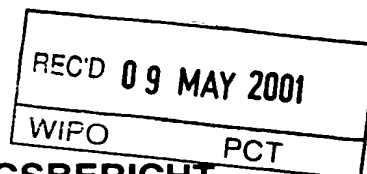
Telephone No.: (41-22) 338.83.38

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)





Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts PD-6386	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/01574	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 25/02/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 30/03/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D209/08		
Anmelder GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 12 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 20/09/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 07.05.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Hartrampf, G Tel. Nr. +49 89 2399 2204 

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/01574

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-18 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-5 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/01574

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
☒ Ansprüche Nr. 2-5.

Begründung:

- ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 2-5 wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/01574

- ☐ die Ansprüche eingeschränkt.
 - ☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.
 - ☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
 - ☒ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2. ☐ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3
- ☐ erfüllt ist
 - ☒ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:
siehe Beiblatt
4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:
- ☐ alle Teile.
 - ☒ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. 2-5 (teilweise) beziehen.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 2-5
	Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche
	Nein: Ansprüche 2-5
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 2-5
	Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen **siehe Beiblatt**

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:
siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

zu Punkt III

Wie im Recherchenbericht bereits angesprochen beziehen sich die vorliegenden Ansprüche 2-5 auf die Herstellung von Verbindungen der Formel (I) worin der Rest "HETN" unter anderem als ein aromatischer Aza-Heterocyclus mit insgesamt 6 Ringatomen definiert wird, wozu z.B. Pyridin-, Pyrimidin- oder Triazin-Reste zählen. Da angenommen wird, daß "HETN" über ein Stickstoffatom verknüpft sein soll, würde es sich z.B. um Pyridinium-, Pyrimidinium- oder Triazinium-Reste handeln. Allerdings geht aus der Anmeldung und insbesondere den Beispielen nicht hervor, daß auch derartige Verbindungen, die eine Ladung tragen, mitumfaßt werden sollen, somit sind die Ansprüche im Sinne von Art. 6 PCT in einem solchen Maße unklar, als daß sie eine sinnvolle Recherche ermöglichen. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche 2-5 gerichtet, die als klar gelten können, nämlich die Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) worin "HETN" gegebenenfalls kondensierte Aza-Heterocyclen mit insgesamt 5 Ringatomen bedeutet, so wie sie z.B. in den Ausführungsbeispielen angegeben sind.

Ausgehend von diesem unvollständigen Recherchenbericht kann konsequenterweise der darauf basierende internationale vorläufige Prüfungsbericht auch nur unvollständig sein.

zu Punkt IV

Die vorliegende Anmeldung betrifft Verfahren zur nucleophilen Substitution an aktivierten Aromaten, die in Gegenwart von dipolar aprotischen Lösungsmitteln und Cesiumcarbonat bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Insbesondere werden (i) im Verfahren des Anspruchs 1 hierfür bestimmte Alkohole, Amine, Sulfoximide und CH-acide Verbindungen der Formeln (V) bis (XI), und (ii) im Verfahren des Anspruchs 2 aromatische Aza-Heterocyclen der Formel HETN als Nucleophile definiert.

Laut Anmelder, siehe die Beschreibungsseiten 3 bis 5, sind N-arylierte Aza-Heterocyclen der Formel (I) an sich bekannt und verschiedene Verfahren zu deren Herstellung in der Literatur bereits beschrieben. Davon ausgehend sah sich der Fachmann mit der Aufgabe konfrontiert ein Alternativ-Verfahren zur Herstellung von N-Aryl-Aza-Heterocyclen der Formel (I) zu finden. Als Lösung hierfür schlägt der Anmelder nun das unter Punkt (ii) beschriebene Verfahren vor.

Darüber hinaus wird noch das unter Punkt (i) beschriebene Verfahren in vorliegender Anmeldung beansprucht, das offensichtlich nicht in direktem Zusammenhang zu der oben formulierten Aufgabe steht. Laut Anmelder, siehe vorletzter Absatz auf Seite 5 der Beschreibung, ist die Verwendung von Cesiumcarbonat als Reagenz bei Kohlenstoff- Heteroatom-Kupplungsreaktionen, in Anwesenheit spezieller Katalysatoren (die jedoch von vorliegendem Anspruch 1 nicht explizit ausgeschlossen werden) bekannt. Es handelt sich hierbei um Reaktionen, die sich dem Verfahren (i) zuordnen lassen, d.h. es werden offenbar keine Reaktionen beschrieben, wobei aromatische Aza-Heterocyclen am Ring-Stickstoff aryliert werden.

Für die in der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagenen Lösungen läßt sich somit *prima facie* kein gemeinsames technisches Konzept ableiten, und die Tatsache, daß es sich in beiden Fällen um nucleophile aromatische Substitutionen handelt kann nicht als gemeinsame erfinderische Idee angesehen werden, da dieses Konzept dem Fachmann hinlänglich bekannt ist.

Die vorliegende Anmeldung entspricht somit nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung gemäß Regel 13.1 PCT, da ein technisches Merkmal das bereits einen Teil des Stands der Technik bildet, *per definitionem*, auch keinen Beitrag gegenüber dem Stand der Technik liefern kann und somit nicht dazu geeignet scheint den Nachweis für die geforderte einzige allgemeine erfinderische Idee zu liefern.

Daher sind die Kriterien der Regel 13 PCT an die Einheitlichkeit einer Erfindung nicht erfüllt und es werden somit die verschiedenen nicht durch eine einzige allgemeine erfinderische Idee verbundenen Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen in der vom Anmelder gewählten Reihenfolge formuliert, siehe Artikel

17(3)(a) PCT.

1. Verfahren zur nucleophilen Substitution von aktivierten Aromaten der Formel (XIV) mit Nucleophilen der Formeln (V) bis (XI) in dipolar aprotischen Lösungsmitteln und Cesiumcarbonat bei Raumtemperatur, gemäß den Ansprüchen 1, und 3-5 (teilweise).
2. Verfahren zur Arylierung von aromatischen Aza-Heterocyclen durch nucleophile Substitution von aktivierten Aromaten der Formel (XIV) in dipolar aprotischen Lösungsmitteln und Cesiumcarbonat bei Raumtemperatur, gemäß den Ansprüchen 2, und 3-5 (teilweise).

Der Anmelder hat zwar die erforderlichen Recherchegebühren für beide Erfindungen bezahlt, allerdings wurde nur eine Prüfungsgebühr entrichtet. Da nicht ersichtlich war welche der beiden Erfindungen geprüft werden sollte wurde der Anmelder aufgefordert entweder eine weitere Prüfungsgebühr zu entrichten, und/oder anzugeben auf welcher der obengenannten Erfindung(s)gruppen die weitere Prüfung basieren sollte.

Allerdings ging keine Erwiderung des Anmelders ein, somit wird der vorläufige Prüfungsbericht für den Teil der internationalen Anmeldung der die Haupterfindung zu sein scheint, d.h. das unter Punkt 2 angeführte und in den Ansprüchen 2-5 definierte Verfahren zur Arylierung von aromatischen Aza-Heterocyclen, erstellt.

zu Punkt V

1. STAND DER TECHNIK

Bei der Beurteilung der vorliegenden Patentanmeldung wurden die folgenden im Internationalen Recherchenbericht zitierten Dokumente berücksichtigt

- D1: GALE D.J. & WILSHIRE J.F.K.: 'The preparation of sole polymethine Astrazon dyes' AUSTRALIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, Bd. 23, 1970, Seiten 1063-1068
- D2: RUSSELL STABLER S. ET AL.: 'Preparation of N-arylated heterocycles by nucleophilic aromatic substitution' SYNTHETIC COMMUNICATIONS, MARCEL DEKKER, INC., BASEL, CH, Bd. 24, Nr. 1, 1994, Seiten 123-129
- D3: SMITH III W.J. & SAWYER J.S.: 'A novel and selective method for the N-arylation of indoles mediated by $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ ' TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 37, Nr. 3, 15. Januar 1996, Seiten 299-302
- D4: MANN G. ET AL.: 'Palladium-catalyzed C-N(sp²) bond formation: N-arylation of aromatic and unsaturated nitrogen and the reductive elimination chemistry of palladium azolyl and methyleneamido complexes' JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 120, Nr. 4, 4. Februar 1998, Seiten 827-828
- D5: MAIORANA S. ET AL.: 'Aromatic nucleophilic substitution on haloarene chromium tricarbonyl complexes: Mild N-arylation of indoles' SYNTHESIS, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART, DE, Mai 1998, Seiten 735-738
- D6: PARK K.K. ET AL.: 'Synthesis and ¹H-nmr of N-arylated nitrogen-containing aromatic heterocycles' BULLETIN OF THE KOREAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 6, Nr. 3, März 1985, Seiten 141-144.
- D7: FLESSNER T. & DOYE S.: 'Cesium carbonate: A powerful inorganic base in organic synthesis' JOURNAL FÜR PRAKTISCHE CHEMIE, CHEMIKER ZEITUNG, WILEY-VCH, WEINHEIM, DE, Bd. 341, Nr. 2, Februar 1999, Seiten 186-190.

2. NEUHEIT

Gegenüber den obigen Entgegenhaltungen scheint der Gegenstand der vorliegenden Anmeldung, wobei es sich um ein Verfahren zur Arylierung von aromatischen Aza-Heterocyclen durch nucleophile Substitution von aktivierten Aromaten der Formel (XIV) in dipolar aprotischen Lösungsmitteln und Cesiumcarbonat bei Raumtemperatur, gemäß den Ansprüchen 2, und 3-5

(teilweise) handelt, neu zu sein, Artikel 33(2) PCT.

D1 beschreibt die N-Arylierung von aromatischen Aza-Heterocyclen, wie Benzimidazol, (Benz)Triazol etc., mit Arylchloriden bzw. -fluoriden in DMSO (einem dipolar aprotischen Lösungsmittel) mit Kaliumcarbonat im siedenden Wasserbad.

D2 beschreibt die N-Arylierung von aromatischen Aza-Heterocyclen, wie Indol, Pyrrol etc., mit Arylfluoriden in DMSO mit Kaliumcarbonat bei 100°C.

D3 beschreibt die N-Arylierung von Indolen mit Arylhalogeniden in DMSO mit Kaliumfluorid auf Aluminiumoxid bei 120°C.

D4 beschreibt die N-Arylierung von aromatischen Aza-Heterocyclen, wie Pyrrol, Indol bzw. Carbazol mit Arylbromiden in Toluol mit Cesiumcarbonat und einem Palladiumkatalysator bei 65-120°C.

D5 beschreibt die N-Arylierung von Indol mit Arylchloriden bzw. -fluoriden (als $\text{Cr}(\text{CO})_3$ Komplexe) in DMF (einem dipolar aprotischen Lösungsmittel) mit Natriumhydrid bei 0-40°C.

D6 beschreibt die N-Arylierung von aromatischen Aza-Heterocyclen, wie Pyridinen bzw. Bipyridin mit Arylchloriden in Ethanol unter Rückfluß, wobei Pyridinium Verbindungen gebildet werden.

3. ERFINDERISCHE TÄTIGKEIT

Der Anmelder scheint sich die Aufgabe gestellt zu haben, "ein Verfahren zur Arylierung von Aza-Heterocyclen mit aktivierten Aromaten in Gegenwart von Cesiumcarbonat" aufzufinden, wobei keine drastischen Bedingungen wie hohe Temperaturen, lange Reaktionszeiten oder spezielle Katalysatoren erforderlich sein sollen, siehe Seite 5 der Beschreibung.

- 3.1. Als nächster Stand der Technik werden in diesem Zusammenhang die aus D1 bzw. D2 bekannten Verfahren angesehen, die beide die N-Arylierung von aromatischen Aza-Heterocyclen, wie z.B. Benzimidazol, (Benz)Triazol bzw. Indol, Pyrrol mit Arylchloriden bzw. -fluoriden in DMSO (einem dipolar aprotischen Lösungsmittel) mit Kaliumcarbonat beschreiben.

Die in D1 und D2 beschriebenen erhöhten Reaktionstemperaturen könne nicht als

unterscheidendes Merkmal angesehen werden, da laut Angabe des Anmelders auf Seite 9 der vorliegenden Beschreibung "bei weniger reaktionsfähigen Aromaten ... die Reaktionstemperatur auf ca. 80°C erhöht" werden muß.

- 3.2. Somit scheint Cesiumcarbonat der einzige Reaktionsparameter zu sein, der die vorliegende Reaktion von den literaturbekannten unterscheidet. Sowohl Cesiumcarbonat, als auch das bereits verwendete Kaliumcarbonat gehören zur Gruppe der Alkalicarbonate, einer weit verbreiteten Klasse von schwachen Basen die in der organischen Synthese Anwendung finden. Desweiteren ist bekannt, daß große Alkalimetall Kationen wie Rb^+ und Cs^+ Vorteile bringen können, wenn die Ausbeuten oder Umsatzraten verbessert werden sollen. Cesiumcarbonat scheint somit die Base der Wahl zu sein, da es billiger als Rubidiumcarbonat ist und zudem das größere Kation enthält, siehe D7.
- 3.3. Angesichts der obigen Ausführungen würde es der Fachmann als übliche Vorgehensweise ansehen, alle in Anspruch 2 aufgeführten Merkmale miteinander zu kombinieren, d.h. das bisher verwendete Kaliumcarbonat durch Cesiumcarbonat zu ersetzen. Der Gegenstand der Ansprüche 2 und 3-5 beruht somit nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit und erfüllt damit nicht das in Artikel 33(3) PCT genannte Kriterium.

4. GEWERBLICHE ANWENDBARKEIT

Es bestehen keine Bedenken da die vorliegende Herstellungsmethode sich für die Synthese von Verbindungen der Formel (I) eignet, die laut Anmelder eine wichtige Rolle in der medizinischen Chemie spielen, siehe Seite 3 der Beschreibung, Artikel 33(4) PCT.

zu Punkt VII

1. Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der

Beschreibung weder der in den im Recherchenbericht zitierten Dokumenten offenbarte einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.

2. Die Beispiele 13, 16, 26, 32, 38, 39, werden nicht bei Raumtemperatur sondern bei 80°C durchgeführt und fallen somit nicht unter die vorliegenden Ansprüche.
3. Beispiel 48 bezieht sich auf die Herstellung von 1-(2-Pyridyl)-indol bei 80°C, das nicht nur wegen der Reaktionstemperatur sondern zusätzlich nicht unter die Formel (I) in Anspruch 2 fällt.

zu Punkt VIII

1. Für die Reaktion des Anspruchs 2, der als abhängig von Anspruch 1 definiert ist, wird als einer der Reaktionsparameter Raumtemperatur festgelegt. Allerdings finden sich auf Seite 9, Zeilen 18-20 und unter den Beispielen 12-47, die diese Reaktion veranschaulichen sollen, etliche, die bei höherer Temperatur (z.B. 80°C) durchgeführt werden, siehe Beispiele 13, 16, 26, 32, 38, 39. Diese Ausführungsbeispiele fallen nicht unter die vorliegenden Ansprüche. Dieser Widerspruch zwischen den Ansprüchen und der Beschreibung führt zu Zweifeln bezüglich des Gegenstandes des Schutzbegehrens, weshalb die Ansprüche nicht klar sind (Artikel 6 PCT).

50c
10

Translation

09/989341

PATENT

INTERNATIONAL PRELIMINARY

(PCT Article 36a)

ION REPORT

Applicant's or agent's file reference PD-6386	FOR FURTHER ACTION See Preliminary	Transmittal of International report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/EP00/01574	International filing date (day/month/year) 25 February 2000 (25.02.00)	/month/year 999 (30.03.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 209/08, 207/32, 209/42, 249/20, 209/12, 233/60, 235/06, 231/56, 209/86, 249/06, 295/08, C07C 217/20, 205/37, 211/52, 205/56		
Applicant GÖDECKE GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 12 sheets, including this cover sheet.
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 20 September 2000 (20.09.00)	Date of completion of this report 07 May 2001 (07.05.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.
Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 1994)	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/01574

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-18, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1-5, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. _____, filed with the letter of _____,
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/01574

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 2-5

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. _____
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 2-5

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.

As already mentioned in the search report, the present Claims 2-5 relate to the production of compounds of Formula (I) in which the "HETN" group is defined, *inter alia*, as an aromatic aza-heterocyclic with a total of six ring atoms, among them being pyridine, pyrimidine or triazine groups. Since it is assumed that "HETN" is supposed to be linked via a nitrogen atom, groups such as pyrimidium, pyrimidinium or triazinium would be involved. Admittedly, the application and, in particular, the examples do not indicate that compounds of that kind carrying a charge should also be included, hence the claims are too unclear pursuant to PCT Article 6 to facilitate a reasonable search.

As a result, the search was directed at the parts of Claims 2-5 that are clear, namely, the process for producing compounds of Formula (I) in which "HETN" optionally means condensed aza-heterocycles with a total of five ring atoms as, for example, are referred to in the embodiments.

On the basis of this incomplete search report, the international preliminary examination report must of necessity also be incomplete.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/01574

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☒ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☐ all parts.
- ☒ the parts relating to claims Nos. 2-5(In Part)

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.

The present application relates to processes for nucleophilic substitution on activated aromatics that are carried out in the presence of dipolar aprotic solvents and cesium carbonate at room temperature. The following are defined as nucleophiles, in particular: (i) alcohols, amines, sulfoxamides, and CH-acid compounds of formulae (V)-(XI) specified in the process in Claim 1, and (ii) aromatic aza-heterocycles of the formula HETN in the process in Claim 2.

According to the applicant (cf. pages 3-5 of the description), N-arylated aza-heterocycles of Formula (i) are known per se and the literature has already described different processes for their production. Proceeding from that basis, a person skilled in the art is faced with the problem of finding an alternative process for producing N-aryl-aza heterocycles of Formula (I). To solve that problem, the applicant proposes the process described under point (ii).

In addition, the process described under point (i), although clearly not directly related to the above-formulated problem, is also claimed in the present application. According to the applicant (see the penultimate paragraph on page 5 of the description) the use of cesium carbonate as a reagent with carbon-heteroatom coupling reactions in the presence of special catalysts is known (which catalysts, however, are not explicitly excluded from present Claim 1). Reactions are involved which can be subsumed under process (i), i.e., no reactions are described in which aromatic aza-

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.

heterocycles are arylated on a nitrogen ring.

Consequently, no common technical concept for the solutions described in the present application can be derived *prima facie*, and the fact that both cases deal with nucleophilic aromatic substitutions cannot be taken as a common inventive idea because that concept is well known to a person skilled in the art.

Hence, the present application does not satisfy the requirements under PCT Rule 13.1 for unity of invention because a technical feature that already comprises part of prior art cannot contribute to the prior art *per definitionem* and, hence, does not appear to be suitable for providing proof of the required single general inventive concept.

As a result, the criteria of PCT Rule 13 concerning unity of invention have not been met and hence the different inventions or groups of inventions formulated in the sequence chosen by the applicant are not connected by a single general inventive concept; see PCT Article 17(3)(a).

1. a process for nucleophilic substitution of activated aromatics of Formula (XIV) with nucleophilics of Formula (V)-(XI) in dipolar aprotic solvents and cesium carbonate at room temperature according to Claims 1 and 3-5 (in part).

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.

2. a process for arylating aromatic aza-heterocycles through nucleophilic substitution of activated aromatics of Formula (XIV) in dipolar aprotic solvents and cesium carbonate at room temperature according to Claims 2 and 3-5 (in part).

Although the applicant has paid the required search fees for both inventions, only one examination fee was paid. Since it was not clear which of the two inventions should be examined, the applicant was requested to either pay an additional examination fee and/or to indicate which of the above-cited (groups of) inventions should be taken as the basis of the additional examination.

However, since there was no response from the applicant, the preliminary examination was made of that part of the international application that seemed to be the main invention, i.e., the defined process for arylating aromatic aza-heterocycles cited under point 2 and in Claims 2-5.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	2-5	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	2-5	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	2-5	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations**1. Prior art**

The following documents cited in the international search report were taken into account in assessing the present application:

D1 = GALE D.J. & WILSHIRE J.F.K.: "The preparation of sole polymethine Astrazon dyes", AUSTRALIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, Vol. 23, 1970, pages 1063-1068

D2 = RUSSELL STABLER S. ET AL.: "Preparation of N-arylated heterocycles by nucleophilic aromatic substitution", SYNTHETIC COMMUNICATIONS, MARCEL DEKKER, INC., BASEL, CH, Vol. 24, No. 1, 1994, pages 123-129

D3 = SMITH III W.J. & SAWYER J.S.: "A novel and selective method for the N-arylation of indoles mediated by KF/Al_2O_3 ", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Vol. 37, No. 3, 15 January 1996, pages 299-302

D4 = MANN G. ET AL.: "Palladium-catalyzed C-N(sp²) bond formation: N-arylation of aromatic and unsaturated nitrogen and the reductive

elimination chemistry of palladium azolyl and methyleneamido complexes", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Vol. 120, No. 4, 4 February 1998, pages 827-828

D5 = MAIORANA S. ET AL.: "Aromatic nucleophilic substitution on haloarene chromium tricarbonyl complexes: Mild N-arylation of indoles", SYNTHESIS, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART, DE, May 1998, pages 735-738

D6 = PARK K.K. ET AL.: "Synthesis and ¹H-nmr of N-arylated nitrogen-containing aromatic heterocycles", BULLETIN OF THE KOREAN CHEMICAL SOCIETY, Vol. 6, No. 3, March 1985, pages 141-144.

D7 = FLESSNER T. & DOYE S.: "Cesium carbonate: A powerful inorganic base in organic synthesis", JOURNAL FÜR PRAKTISCHE CHEMIE, CHEMIKER ZEITUNG, WILEY-VCH, WEINHEIM, DE, Vol. 341, No. 2, February 1999, pages 186-190.

2. Novelty

With respect to the above prior art documents, the subject matter of the present application, in which a process for arylation of aromatic aza-heterocycles is involved by means of nucleophilic substitutions of activated aromatics of the Formula (XIV) in dipolar aprotic solvents and cesium carbonate at room temperature according to Claims 2 and 3-5, appears (in part) to be novel (PCT Article 33(2)).

D1 describes the N-arylation of aromatic aza-heterocycles, such as benzimidazole, (benz)

triazole, etc., with aryl chlorides or aryl fluorides in DMSO (a dipolar aprotic solvent) with potassium carbonate in a boiling water bath.

D2 describes the N-arylation of aromatic aza-heterocycles, such as indole, pyrrole, etc., with aryl fluorides in DMSO with potassium carbonate at 100°C.

D3 describes the N-arylation of indoles with aryl halogenides in DMSO with potassium fluoride on aluminum oxide at 120°C.

D4 describes the N-arylation of aromatic aza-heterocycles, such as pyrrole, indole, and carbazole with aryl bromides in toluene with cesium carbonate and a palladium catalyst at 65-120°C.

D5 describes the N-arylation of indole with aryl chlorides and aryl fluorides (in the form of $\text{Cr}(\text{CO})_3$ complexes) in DMF (a dipolar aprotic solution) with sodium hydride at 0-40°C.

D6 describes the N-arylation of aromatic aza-heterocycles, such as pyridines and bipyridine with aryl chlorides in ethanol under reflux, in which pyridinium compounds are formed.

3. Inventive step

The applicant appears to have addressed the problem of discovering "a process for arylation of aza-heterocycles with activated aromatics in the

presence of cesium carbonate", no drastic conditions such as high temperatures, long reaction times or special catalysts being required (see page 5 of the description).

- 3.1 In this context, the processes known from D1 and D2 are considered to be the closest prior art, both describing the N-arylation of aromatic aza-heterocycles, such as benzimidazole, (benz)triazole, and indole, pyrrole with aryl chlorides or aryl fluorides in DMSO (a dipolar aprotic solvent) with potassium carbonate.

The high reaction temperatures described in D1 and D2 cannot be considered a differentiating feature because, according to the application on page 9 of the present description, "with less reactive aromatics, the reaction temperature must be raised to approximately 80°C".

- 3.2 Hence, cesium carbonate appears to be the only reaction parameter that differentiates the present reaction from those known in the literature. Both cesium carbonate and the potassium carbonate already used belong to the alkaliecarbonate group, a common class of weak bases used in organic syntheses. Furthermore, it is known that large alkali metal cations, such as Rb⁺ and Cs⁺ can be advantageous if the yields or conversion rates are to be improved. Consequently, Cesium carbonate appears to be the base of choice because it is cheaper than rubidium carbonate and also contains a larger cation (see D7).

- 3.3 In view of the above remarks, a person skilled in

the art would consider it a normal procedure to combine all of the features set forth in Claim 2 with each other, i.e., to substitute the cesium carbonate for the potassium carbonate used up until now. As a result, the subject matter of Claims 2 and 3-5 does not involve an inventive step and hence does not satisfy the requirements of PCT Article 33(3).

4. Industrial applicability

There are no reservations (PCT Article 33(4)) because the present method of production is suitable for synthesis of compounds of Formula (I) that, according to the applicant, play an important role in medical chemistry (see page 3 of the description).

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

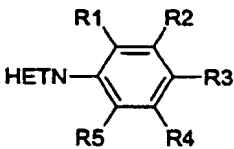
1. Contrary to PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not cite the documents cited in the search report or indicate the relevant prior art disclosed therein.
2. Examples 13, 16, 26, 32, 38 and 39 are not carried out at room temperature but at 80°C and hence do not fall under the present claims.
3. Example 48 relates to the production of 1-(2-pyridyl)-indole at 80°C, which does not fall under Formula (I) in Claim 2 because of the reaction temperature and additional reasons as well.

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. Room temperature is set forth as one of the reaction parameters for the reaction in Claim 2, which is defined as dependent on Claim 1. However, there are several examples on page 9, lines 18-20, and among Examples 12-47 that are carried out at a higher temperature (e.g., 80°C), which should illustrate this reaction (see Examples 13, 16, 26, 32, 38 and 39). These embodiments do not fall under the present claims. This contradiction between the claims and the description leads to doubts concerning the subject matter for which protection is sought, hence, making the claims unclear (PCT Article 6).



<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 209/08, 207/32, 209/42, 249/20, 209/12, 233/60, 235/06, 231/56, 209/86, 249/06, 249/08, 401/04, 295/08, C07C 217/20, 205/37, 211/52, 205/56</p>	<p>A2</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/59883</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. Oktober 2000 (12.10.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01574</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 25. Februar 2000 (25.02.00)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 199 14 610.1 30. März 1999 (30.03.99) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Salzuffer 16, D-10587 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BARTH, Hubert [DE/DE]; Bertolt-Brecht-Weg 6, D-79312 Emmendingen (DE). STEINER, Klaus [DE/DE]; Jörg-Erb-Weg 6, D-79312 Emmendingen (DE). BETCHE, Hans-Jürgen [DE/DE]; Im Gottesacker 8, D-79279 Vörstetten (DE). SCHNEIDER, Simon [DE/DE]; Alte Strasse 28a, D-79249 Merzhausen (DE). BAYER, Ulrich [DE/DE]; Weickmannstrasse 25, D-89077 Ulm (DE). WESTERMAYER, Manfred [DE/DE]; Kandelstrasse 62, D-79194 Gundelfingen (DE). WOLF- SPERGER, Ulrike [DE/DE]; Gewerbestrasse 84, D-79194 Gundelfingen (DE).</p>	<p>(74) Anwälte: MANSMANN, Ivo usw.; Gödecke AG, Mooswal- dallee 1, D-79090 Freiburg (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</p>	
<p>(54) Title: METHOD FOR ARYLATING AZA-HETEROCYCLES WITH ACTIVATED AROMATIC COMPOUNDS IN THE PRE- SENCE OF CESIUM CARBONATE</p> <p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR ARYLIERUNG VON AZA-HETEROCYCLLEN MIT AKTIVIERTEN AROMATEN IN GEGEN- WART VON CESIUMCARBONAT</p> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div>		
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to a method for producing N-aryl-aza-heterocycles of general formula (I) by reacting, at room temperature, aza-heterocycles with activated aryl halides in the presence of cesium carbonate without the addition of additional catalysts.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-Aryl-Aza-Heterocyclen der allgemeinen Formel (I) durch Reaktion von Aza-Heterocyclen mit aktivierten Arylhaliden unter Verwendung von Cesiumcarbonat ohne Zusatz von weiteren Katalysatoren bei Raumtemperatur.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

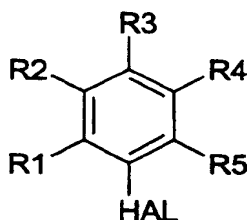
AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TC	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

5 **Verfahren zur Arylierung von Aza-Heterocyclen mit
aktivierten Aromaten in Gegenwart von Cesiumcarbonat**

Beschreibung

10

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur nucleophilen
Substitution an aktivierten Aromaten der allgemeinen Formel
XIV



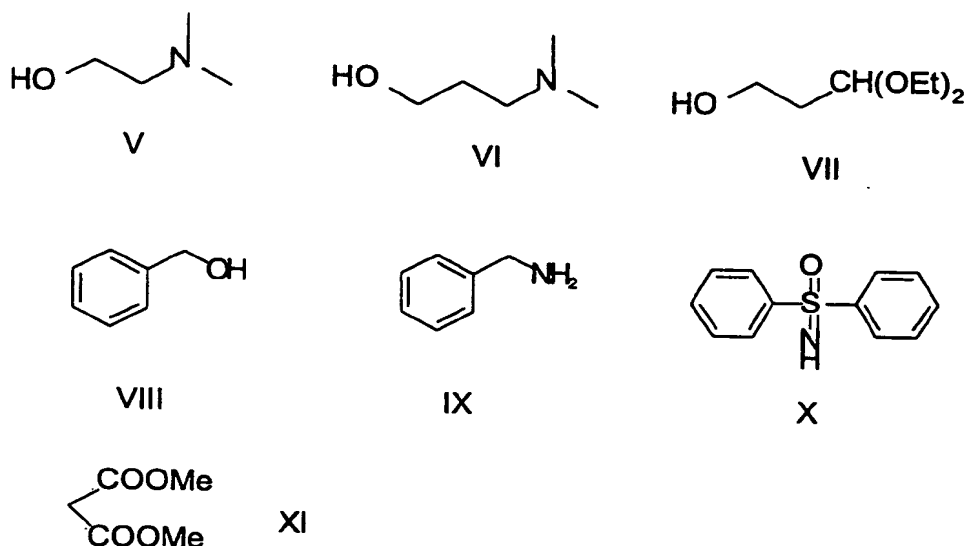
XIV

15

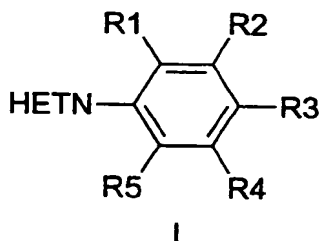
in der R1, R2, R3, R4 und R5 gleich oder verschieden sind
und ein Wasserstoffatom, eine Nitrogruppe, eine
Cyanogruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe mit bis zu 5 C
Atomen, eine Aldehydgruppe, eine Alkylcarbonylgruppe mit
20 bis zu 5 C-Atomen, eine Arylcarbonylgruppe oder eine
Amidgruppe bedeuten, wobei die Reste R1 bis R5 nicht alle
gleichzeitig ein Wasserstoffatom sein können und HAL für

ein Halogenatom, insbesondere jedoch für ein Fluoratom steht, mit Nucleophilen wie Alkoholen, Aminen, Sulfoximiden, CH-aciden Verbindungen der Formeln V bis XI

Abbildung 1



- 5 in dipolar aprotischen Lösungsmitteln, insbesondere Dimethylformamid, unter Verwendung von Cesiumcarbonat. Bevorzugt geeignet ist das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



10

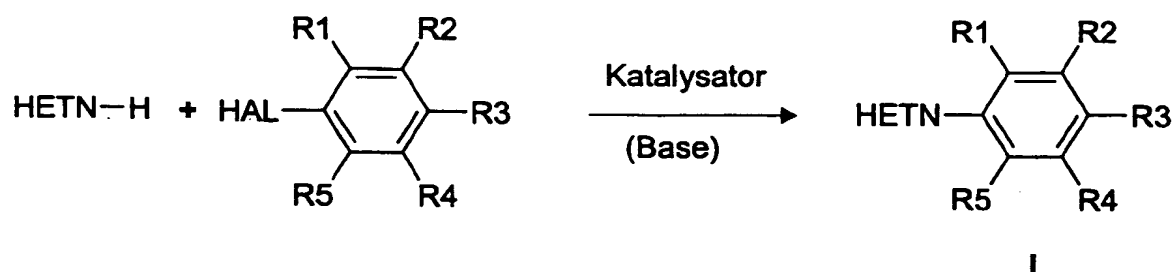
in der HETN einen aromatischen Aza-Heterocyclus mit insgesamt 5 oder 6 Ringatomen bedeutet, wobei bis zu 3 Ringatome Stickstoffatome sein können, und bis zu zwei

weitere aromatische Kohlenstoffringe am Heterocyclus ankondensiert sein können und R1 bis R5 die oben genannte Bedeutung haben.

- 5 Verbindungen der allgemeinen Formel I spielen eine wichtige Rolle in der medizinischen Chemie. So findet man z.B. die N-Aryl-Aza-Heterocyclus-Substruktur in Substanzen mit antiestrogener (E. Angerer, J. Strohmeier, J. Med. Chem. 30, 131, 1987), mit analgetischer (E.J. Glamkowski et al.,
10 J. Med. Chem. 28, 66, 1985), mit antidiabetischer (R.B. Chapleo, G.P. Fagan Ann. Drug Data Rep. 15, 59, 1993), mit antimikrobieller (A.G. Kamat, G.S. Gadaginamath, Indian J. Chem., Sect. B, 33, 255, 1994), mit neuroleptischer (J. Perregaard et al., J. Med. Chem. 35, 1092, 1992), mit
15 antiallergischer (P. Ungast et al. J. Med. Chem. 32, 1360, 1989), mit Angiotensin-II antagonistischer (S. R. Stabler and Jahangir, Syn. Commun. 24, 123, 1994) und mit PDGF-Rezeptor inhibitorischer Wirkung (Brian D. Palmer et al. J. Med. Chem. 41, 5457, 1998).

- 20 Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach verschiedenen Methoden hergestellt werden. Eine häufig verwendete Methode besteht in der Umsetzung von Aza-Heterocyclen mit aktivierten Arylhalogeniden in Gegenwart
25 von Katalysatoren und/oder Basen, oder in wenigen Fällen auch ohne weitere Zusätze gemäß Schema 1:

Schema 1



So kann z.B. 1-(Benzotriazol-1-yl)-2,4-dinitrobenzol in 96% Ausbeute durch 9-tägiges Kochen von Benzotriazol mit 2,4-Dinitrochlorbenzol in Toluol erhalten werden (A.R.

5 Katritzky, J. Wu, Synthesis 1994, 597).

4-Heterocyclisch substituierte Nitrobenzole und Benzaldehyde können durch Umsetzung der jeweiligen Aza-Heterocyclen wie z.B. Benzotriazol, 1,2,4-Triazol oder Benzimidazol mit 4-Fluorbenzaldehyd bzw. 4-Fluor- oder 4-Chlor-benzaldehyd in DMSO oder DMF bei 100°C erhalten werden (D.J. Gale, J.F.K. Wilshire, Aust. J. Chem. 23, 1063, 1970; J. Rosevear, J.K.F. Wilshire, Aust. J. Chem. 44, 1097, 1991).

15 Nitrophenylazole können durch Ullmann Kondensation von Azolen mit Arylhaliden in Pyridin in Gegenwart von Kaliumcarbonat und Kupfer(II)oxid bei hohen Temperaturen und langen Reaktionszeiten (M.A. Khan, J.B. Polya, J. Chem. Soc. (C), 1970, 85; A.K. Khan, E.K. Rocha, Chem. Pharm. Bull. 25, 3110, 1977) oder aber durch Reaktion von Azolen mit geeigneten Fluor-Nitro-benzolen in DMSO bei höherer Temperatur und in Gegenwart von Kaliumcarbonat hergestellt

werden (M.F. Mackay, G.J. Trantino, J.F. Wilshire, Aust. J. Chem. 46, 417, 1993).

5 1-Arylindole mit aktivierenden Substituenten im Arylteil wurden durch Reaktion von Indol mit aktivierten Arylhaliden in Gegenwart von 37%KF/Al₂O₃ und katalytischen Mengen an Kronenether in DMSO bei 120°C erhalten (W.J. Smith, J. Scott Sawyer, Tetrahedron Lett. 37, 299, 1996).

10 Beschrieben ist auch die Arylierung von Azolen mit aktivierten Arylhaliden in Gegenwart von Basen wie Cesiumcarbonat und Natrium-tert.-butylat, wobei jedoch zusätzlich die Anwesenheit von Palladiumkatalysatoren erforderlich ist und die Reaktion selbst hohe Temperaturen
15 (65° bis 120°C) und lange Reaktionszeiten (3 bis 48 Stunden) erfordert (G. Mann, J.F. Hartwig, M.S. Driver, C. Fernandez-Rivas, J. Am. Chem. Soc. 120, 827, 1998; I.P. Beletskaya, D.V. Davydov, M. Moreno-Manas, Tetrahedron Lett. 39, 5617, 1998).

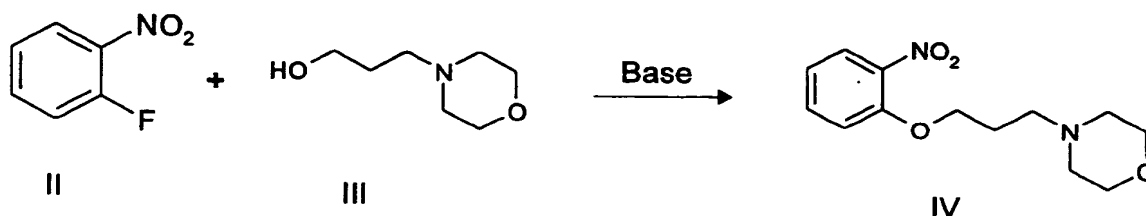
20 Auch ist die Verwendung von Cesiumcarbonat als Reagenz bei Kohlenstoff-Heteroatom-Kupplungsreaktionen bekannt, jedoch müssen zusätzlich immer weitere spezielle Katalysatoren bei solchen Reaktionen verwendet werden (Christopher G. Frost,
25 Paul Mendonca, J. Chem. Soc. , Perkin Trans. 1, 1998, 2615).

Im allgemeinen kann aus den oben aufgeführten Beispielen
30 gefolgert werden, daß für Arylierungen von Azolen mit aktivierten Arylhalogeniden häufig relativ drastische Bedingungen wie hohe Temperaturen, lange Reaktionszeiten sowie spezielle Katalysatoren erforderlich sind.

Im Zusammenhang mit der Synthese einer potentiellen Anti-Cancer-Verbindung wurde von uns die Reaktion von Morpholinopropanol (III) mit o-Nitrofluorbenzol (II) untersucht (Schema 2):

5

Schema 2



Basierend auf unseren Erfahrungen mit dem System Cesiumcarbonat/Dimethylformamid zur Herstellung von Carbonaten aus Alkoholen und Alkyl/Aryl-Halogeniden (DE 199 05 222.0) und von heterocyclischen Carbamaten aus Aza-Heterocyclen und Alky/Aryl-Halogeniden untersuchten wir, ob dieses System auch für obige Reaktion geeignet ist.

10

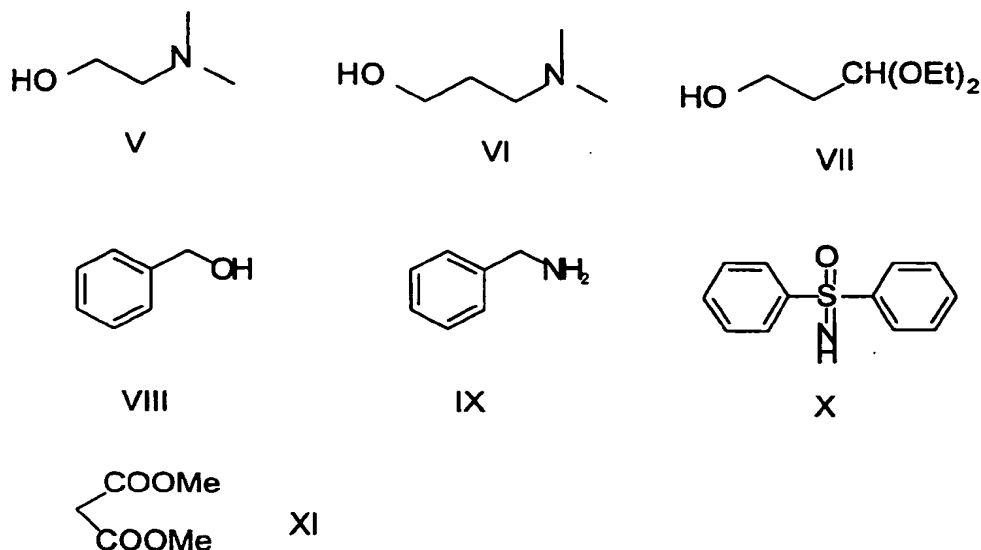
15

Überraschenderweise wurde gefunden, daß diese Reaktion bei 23°C innerhalb von 48 Stunden in 82% Ausbeute zu dem gewünschten Produkt (IV) führt.

20

Aufgrund dieses Befundes wurde nun untersucht, ob auch andere Nucleophile wie z.B. die Nucleophile V bis X mit 2-Fluornitrobenzol bei Raumtemperatur im System Cesiumcarbonat/Dimethylformid miteinander reagieren:

Abbildung 1



Es wurde gefunden, daß auch diese Reaktionen bei Raumtemperatur innerhalb von 24 bis 64 Stunden in guten bis sehr guten Ausbeuten die gewünschten Produkte ergeben. Auch führte die Reaktion von 2,5-Difluornitrobenzol (XII) mit Malonsäuredimethylester (XI) bei Raumtemperatur im System Cesiumcarbonat/Dimethylformamid nach 24 Stunden in 98% Ausbeute zum gewünschte Produkt XIII (Schema 3):

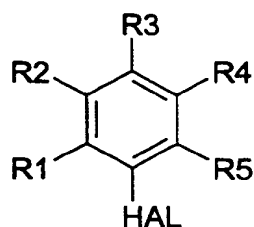
Schema 3



Die Herstellung von Verbindung XIII ist in der Literatur beschrieben unter Verwendung von Natriumhydrid in Dimethylsulfoxid bei 100°C in 96% Ausbeute (Li Sun et al., J. Med.Chem. 41, 2588, 1998).

5

Ermutigt durch diese Ergebnisse wurde nun die Arylierung von Aza-Heterocyclen mit aktivierten Aromaten der allgemeinen Formel XIV



XIV

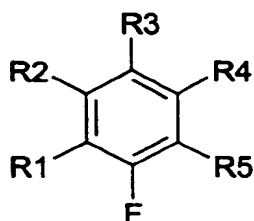
10

in der R¹ bis R⁵ die oben genannte Bedeutung haben und HAL für ein Halogenatom, insbesondere jedoch für ein Fluoratom steht, in dem System Cesiumcarbonat / Dimethylformamid untersucht.

15

Überraschenderweise wurde gefunden, daß nahezu alle verwendeten Aza-Heterocyclen schon bei Raumtemperatur in Gegenwart von Cesiumcarbonat/Dimethylformamid mit aktivierten Fluoraromaten der allgemeinen Formel XV zu Verbindungen der allgemeinen Formel I reagieren

20



Anstelle von Dimethylformamid können auch andere dipolar aprotische Lösemittel wie z.B. Dimethylacetamid, Acetonitril, Dimethylsulfoxid, Aceton oder N-Methylpyrrolidon, verwendet werden, die Reaktionszeiten bei Raumtemperatur sind dann jedoch deutlich länger und die Ausbeuten oft geringer.

Die Vorgehensweise bei der präparativen Durchführung der Arylierung ist sehr einfach. Man löst equimolare Mengen an Aza-Heterocyclus und aktivierten Aromaten der allgemeinen Formel XIV, insbesondere jedoch der allgemeinen Formel XV, bei Raumtemperatur in einem geeigneten dipolar aprotischen Lösungsmittel, insbesondere Dimethylformamid, fügt einen 2 bis 4 molaren Überschuß an wasserfreiem Cesiumcarbonat hinzu und rührt bei Raumtemperatur solange, bis die Reaktion zu Ende ist. Die Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Bei weniger reaktionsfähigen Aromaten muß in wenigen Fällen die Reaktionstemperatur auf ca. 80°C erhöht werden.

Am Ende der Reaktion gießt man die Suspension auf Wasser, extrahiert das Produkt mit Essigester und reinigt das nach Eindampfen der organischen Phase erhaltene Rohprodukt mit den in der organischen Chemie üblichen Methoden z.B. durch Kristallisation oder Chromatographie.

Die Erfindung wird durch die folgenden Ausführungsbeispiele veranschaulicht und erläutert:

5 **Beispiel 1**

2-Morpholinopropyloxy-nitrobenzol

0.57 g 2-Fluornitrobenzol, 0.65 g Morpholinopropanol 3.0 g Cesiumcarbonat und 30 mL Dimethylformamid werden in einem verschlossenen 50 mL Rundkolben 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Suspension auf 50 mL Wasser, extrahiert die wässrige Phase 3 mal mit jeweils 50 mL Essigester und engt die vereinigten organischen Phasen am Rotavapor ein. Zur Entfernung des Dimethylformamids, das die chromatographische Trennung stören würde, wird der DMF-haltige Rückstand noch 2 bis 3 mal zusammen mit etwas Toluol bei 50°C und 30 mbar Vakuum eingeengt. Der ölige Rückstand wird dann an Kieselgel (0.04 bis 0.063 mm) bei 0.1 bar durch Flash-Chromatographie aufgereinigt. Man erhält 0.9 g Öl (82.4%).

Die folgenden Beispiele wurden in Analogie zu Beispiel 1 durchgeführt, es sind die folgenden Reaktionsparameter angegeben (Reaktionszeit / Eluent für Chromatographie / Ausbeute / physikal. Angaben):

25 **Beispiel 2**

2-Dimethylaminoethyloxy-nitrobenzol

aus 2-Fluornitrobenzol und 2-Dimethylaminoethanol

64 h / Toluol-Ethanol 10 + 2 / 91.8% / Öl

30 **Beispiel 3**

2-Dimethylaminopropyloxy-nitrobenzol

aus 2-Fluornitrobenzol und 3-Dimethylaminopropanol
48 h / Methylenchlorid-Methanol 10 + 2 / 58.7% / Öl

Beispiel 4

- 5 2-(3,3-Diethoxypropoxy)-nitrobenzol
aus 2-Fluornitrobenzol und 3-Hydroxypropionaldehyddiethylacetal
64 h / Hexan-Essigester 10 + 2 / 83.7% / Öl

10 **Beispiel 5**

2-Benzylloxy-nitrobenzol
aus 2-Fluornitrobenzol und Benzylalkohol
24 h / Toluol / 95.7% / Öl

15 **Beispiel 6**

2-Benzylamino-nitrobenzol
aus 2-Fluornitrobenzol und Benzylamin
64 h / Hexan-Essigester 10 + 2 / 42.7% / Fp 74°C

20 **Beispiel 7**

4-Fluor-2-nitrophenylmalonsäuredimethylester
aus 2,5-Difluornitrobenzol und Malonsäuredimethylester
24 h / Toluol-Ethanol 10 + 0.5 / 98% / Öl

Beispiel 8

- 25 N-2-Nitrophenyl-diphenylsulfoximid
aus 2-Fluornitrobenzol und Diphenylsulfoximid
48 h / Toluol-Ethanol 10 + 2 / 72% / Fp 158°C

Beispiel 9

- 30 N-2-Cyanphenyl-diphenylsulfoximid
aus 2 Fluorbenzonitril und Diphenylsulfoximid bei 80°C
8 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 74.3% / Fp 160°C

Beispiel 10

N-4-Cyanphenyl-diphenylsulfoximid

aus 4-Fluorbenzonitril und Diphenylsulfoximid

5 64 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 61.2% / Fp 159°C

Beispiel 11

N-4-Nitrophenyl-diphenylsulfoximid

aus 4-Fluornitrobenzol und Diphenylsulfoximid

10 64 h / Toluol-Ethanol 10 + 0.5 / 64.1% / Fp 166°C

Beispiel 12

1-(2-Nitrophenyl)-indol

aus 2-Fluornitrobenzol und Indol

15 24 h / Hexan-Essigester 10 + 2 / 90% / 81°C

Beispiel 13

1-(4-Cyanphenyl)-pyrrol

aus 4-Fluorbenzonitril und Pyrrol bei 80°C

20 8 h / Toluol / 84.1% / 105°C

Beispiel 14

1-(4-Cyanphenyl)-pyrrol

aus 4-Fluorbenzonitril und Pyrrol (bei Raumtemperatur)

25 64 h / Toluol / Toluol / 39.1% / 103°-104°C

Beispiel 15

1-(4-Cyanphenyl)-indol

aus 4-Fluorbenzonitril und Indol

30 64 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 100% / 93°-94°C

Beispiel 16

1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-indol

aus 4-Fluorbenzoesäureethylester und Indol bei 80°C

8 h / Hexan-Essigester 10 + 2 / 77.2% / Fp 51°C

5 **Beispiel 17**

1-(2-Methoxycarbonylphenyl)-indol

aus 2-Fluorbenzoesäuremethylester und Indol

64 h / Toluol / 20% / Öl

10 **Beispiel 18**

1-(4-Nitrophenyl)-indol

aus 4-Fluornitrobenzol und Indol

64 h / Toluol / 98% / Fp 134°C

15 **Beispiel 19**

1-(2-Nitrophenyl)-indol-5-carbonsäuremethylester

aus 2-Fluornitrobenzol und Indol-5-carbonsäuremethylester

64 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 98% / Fp 89°C

20 **Beispiel 20**

1-(2-Nitrophenyl)-indol-3-carbonsäuremethylester

aus 2-Fluornitrobenzol und Indol-3-carbonsäuremethylester

24 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 96% / Fp 155°C

25 **Beispiel 21**

1-(2-Nitrophenyl)-indol-3-carbonitril

aus 2-Fluornitrobenzol und Indol-3-carbonitril

24 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 98% / Fp 151°C

30 **Beispiel 22**

1-(Benzotriazol-1-yl)-2,4-dinitrobenzol

aus Fluor-2,4-dinitrobenzol und Benzotriazol

24 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 85.5% / Fp 185°C

Beispiel 23

1-(Benzotriazol-1-yl)-2,4-dinitrobenzol

5 aus Chlor-2,4-dinitrobenzol und Benzotriazol

24 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 85.5% / Fp 185°C

Beispiel 24

1-(4-Nitrophenyl)-indol-3-aldehyd

10 aus 4-Fluornitrobenzol und Indol-3-aldehyd

24 h / Kristallisation beim Aufarbeiten / 91.6% / Fp 269°C

Beispiel 25

1-(4-Formylphenyl)-indol

15 aus 4-Fluorbenzaldehyd und Indol

48 h / Toluol / 7.7% / Öl

Beispiel 26

1-(2-Methoxycarbonylphenyl)-indol

20 aus 2-Fluorbenzoesäuremethylester und Indol bei 80°C

8 h / Hexan-Essigester 10 + 2 / 19.4% / Öl

Beispiel 27

5-Methyl-1-(4-nitrophenyl)-indol

25 aus 4-Fluornitrobenzol und 5-Methylindol

24 h / Toluol / 77.3% / Fp 147°C

Beispiel 28

5-Nitro-1-(4-nitrophenyl)-indol

30 aus 4-Fluornitrobenzol und 5-Nitroindol

24 h / Kristallisation beim Aufarbeiten / 86.9% / Fp 235°C

Beispiel 29

5-Chlor-1-(2-nitrophenyl)-indol

aus 2-Fluornitrobenzol und 5-Chlorindol

24 h / Toluol / 71.5% / Fp 142°C

5

Beispiel 30

5-Methoxy-1-(2-Cyanphenyl)-indol

aus 2-Fluorbenzonitril und 5-Methoxyindol

3 h / Toluol / 100% / Fp 99°C

10

Beispiel 31

1-(2-Nitrophenyl)-pyrrol

aus 2-Fluornitrobenzol und Pyrrol

64 h / Hexan-Essigester 10 + 2 / 68.6% / Fp 105°C

15

Beispiel 32

5-Methoxy-1-(4-Nitrophenyl)-indol

aus 4-Chlornitrobenzol und 5-Methoxyindol bei 80°C

8 h / Toluol / 27.2% / Fp 187°C

20

Beispiel 33

3-Methyl-1-(4-nitrophenyl)-indol

aus 4-Fluornitrobenzol und 3-Methylindol

24 h / Toluol / 84.1% / Fp 146°C

25

Beispiel 34

5-Methoxy-1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-indol

aus 4-Fluorbenzoesäureethylester und 5-Methoxyindol bei 80°C

8 h / Hexan-Essigester 10 + 2 / 68.5% / Öl

30

Beispiel 35

5-Methoxy-1-(4-nitrophenyl)-indol

aus 4-Fluornitrobenzol und 5-Methoxyindol

18 h / Kristallisation beim Aufarbeiten / 88.1% / Fp 188°C

Beispiel 36

5 1-(2-Nitrophenyl)-indol-2-carbonsäureethylester

aus 2-Fluornitrobenzol und Indol-2-carbonsäureethylester

58 h / Toluol / 47.9% / Fp 90°C

Beispiel 37

10 1-(4-Nitrophenyl)-indol-2-carbonsäureethylester

aus 4-Fluornitrobenzol und Indol-2-carbonsäureethylester
bei 80°C

8 h / Toluol / 78.5% / Fp 135°C

15 **Beispiel 38**

1-(3-Nitrophenyl)-indol

aus 3-Fluornitrobenzol und Indol bei 80°C

6 h / Hexan-Essigester 10 + 2 / 72.9% / Fp 66°C

20 **Beispiel 39**

1-(3-Cyanphenyl)-indol

aus 3-Fluorbenzonitril und Indol bei 80°C

8 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 55.8% / Fp 37°C

25 **Beispiel 40**

1-(2-Cyanphenyl)-indol

aus 2-Fluorbenzonitril und Indol

64 h / Toluol / 100% / Fp 112°C

30 **Beispiel 41**

1-(2-Nitrophenyl)-imidazol

aus 2-Fluornitrobenzol und Imidazol

18 h / Toluol-Ethanol 10 + 2 / 92% / Fp 98°-99°C

Beispiel 42

1-(2-Nitrophenyl)-benzimidazol

5 aus 2-Fluornitrobenzol und Benzimidazol

18 h / Toluol-Ethanol 10 + 2 / 98.8% / Öl

Beispiel 43

1-(4-Nitrophenyl)-indazol

10 aus 4-Fluornitrobenzol und Indazol

18 h / Kristallisation beim Aufarbeiten / 92% / Fp 166°C

Beispiel 44

N-2.4-Dinitrophenyl-carbazol

15 aus 2.4-Dinitrofluorbenzol und Carbazol

18 h / Kristallisation beim Aufarbeiten / Fp 189°C

Beispiel 45

1-(2-Cyanphenyl)-1,2,3-triazol

20 aus 2-Fluorbenzonitril und 1.2.3-Triazol

24 h / Toluol + Ethanol 10 + 1 / 14.2% / Fp 112°C

Beispiel 46

4-(4-Cyanphenyl)-1.2.4-triazol

25 aus 4-Fluorbenzonitril und 1.2.4-Triazol

24 h / Toluol + Ethanol 10 + 2 / 14.2% / Fp 169°C

Beispiel 47

5-Chlor-1-(2-cyanphenyl)-indol

30 aus 2-Fluorbenzonitril und 5-Chlorindol

2 h / Toluol / 70.4% / Fp 129-130°C

Beispiel 48

1-(2-Pyridyl)-indol

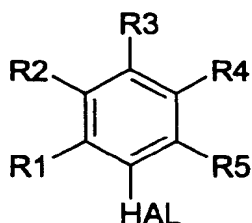
aus 2-Fluorpyridin und Indol bei 80°C

24 h / Toluol / 84.1% / Fp 58°C

Patentansprüche

1. Verfahren zur nucleophilen Substitution an aktivierten Aromaten der allgemeinen Formel XIV

5



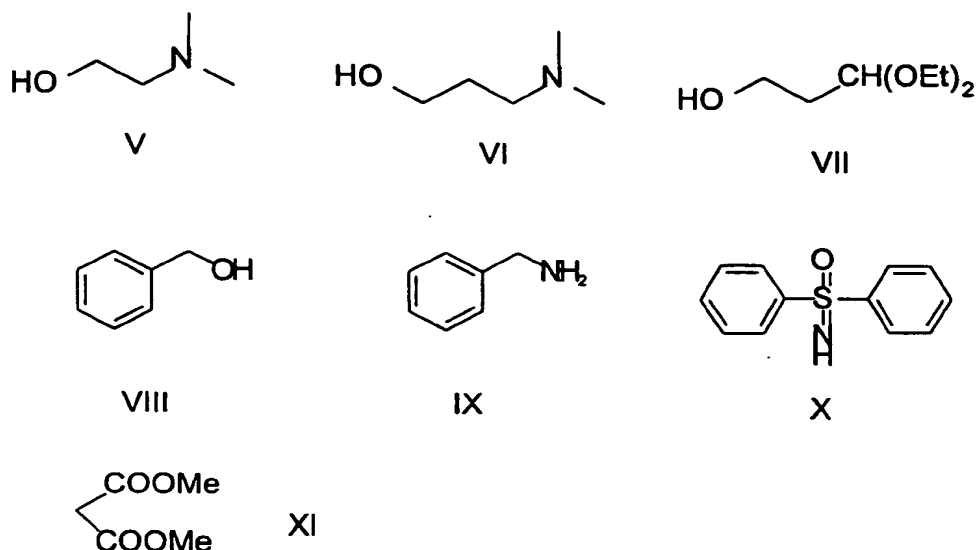
XIV

in der R1, R2, R3, R4 und R5 gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, eine Nitrogruppe, eine Cyanogruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe mit bis zu 5 C Atomen, eine Aldehydgruppe, eine Alkylcarbonylgruppe mit bis zu 5 C-Atomen, eine Arylcarbonylgruppe oder eine Amidgruppe bedeuten, wobei die Reste R1 bis R5 nicht alle gleichzeitig ein Wasserstoffatom sein können und HAL für ein Halogenatom steht, mit

10

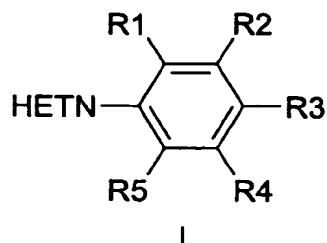
15 Nucleophilen wie Alkoholen, Aminen, Sulfoximiden, CH-aciden Verbindungen der Formeln V bis XI

Abbildung 1



in dipolar aprotischen Lösungsmitteln in Gegenwart von Cesiumcarbonat bei Raumtemperatur.

- 5 2. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der HETN einen aromatischen Aza-Heterocyclus mit insgesamt 5 oder 6 Ringatomen bedeutet, wobei bis zu 3 Ringatome Stickstoffatome sein können, und bis zu zwei weitere aromatische Kohlenstoffringe am Heterocyclus

ankondensiert sein können und R1, R2, R3, R4 und R5 die oben genannte Bedeutung haben.

3. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 oder 2, dadurch
5 gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel Aceton,
Acetonitril, Dimethylsulfoxid, Dimethylacetamid, N-
Methylpyrrolidon oder Dimethylformamid ist.
4. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 oder 2, dadurch
10 gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel Dimethylformamid
ist.
5. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 oder 2, dadurch
15 gekennzeichnet, daß HAL in der allgemeinen Formel XIV
ein Fluoratom bedeutet.